

【基盤研究(S)】

大区分 I



研究課題名 造血幹細胞エイジングを規定するエピジェネティック機構の統合的理解

東京大学・医科学研究所・教授 いわま あつし
岩間 厚志

研究課題番号：19H05653 研究者番号：70244126

キーワード：造血幹細胞、エイジング、エピジェネティクス

【研究の背景・目的】

血液細胞は全身を循環し個体維持に重要な多彩な機能を担う。その機能低下は全身の臓器に影響を及ぼし、個体の機能低下を促進する。一方で、造血幹細胞は臍帯血移植や骨髄移植など再生医療に最も応用されている体性幹細胞であり、その再生能力の質は再生医療の成否を決定する。したがって、造血幹細胞の量的・質的制御は個体の機能維持とともに医療にも重要な課題である。

造血幹細胞は、加齢に伴い内因性・外因性の様々なストレスに曝露され、ダメージを蓄積しながら質的・量的な機能低下をきたす。造血幹細胞の機能低下は、貧血や免疫系の減弱、造血腫瘍の発症など造血システムの破綻をもたらし、その影響は全身に波及し、個体の機能低下を促進する。さらに、加齢に伴う造血幹細胞の特性変化は、加齢に伴い頻度が増加する造血腫瘍の温床となる(図1)。したがって、造血幹細胞の加齢を理解することは極めて重要な意義を有する。

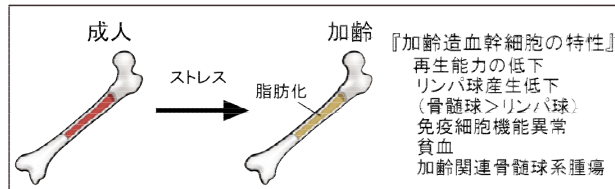


図1. 加齢造血幹細胞の特性

【研究の方法】

本研究においては、マウス成体骨髄における造血幹細胞の加齢特性をエピジェネティックな観点から明らかにする。特に、外的ストレスが造血幹細胞にどのようなエピジェネティック記憶として蓄積され、その機能低下を引き起こすのかを解明する。また、加齢とともに拡大する造血幹細胞の機能的な多様性を、シングルセルレベルの RNA-seq と ATAC-seq、Hi-C 解析などのエピジェネティック解析を通して明らかにする(図2)。

さらに、造血幹細胞の機能低下に関わる加齢ニッチ細胞の変化と、加齢に伴い著増する骨髄球系腫瘍の発症の基盤となる加齢造血幹細胞のエピゲノム要因を明らかにする。これら一連の解析を通して、造血幹細胞の機能低下を統合的に理解し、加齢造血幹細胞の再活性化や形質転換の回避などの介入法の創出を目指す。

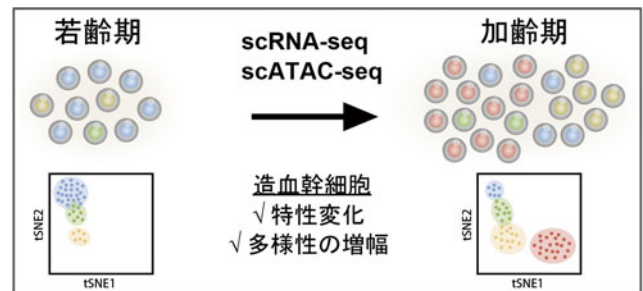


図2 造血幹細胞のシングルセル解析

【期待される成果と意義】

造血幹細胞のエピジェネティック制御を理解することは、造血系を介した個体の機能低下の理解とその制御法の開発につながるものである。すなわち、造血幹細胞の機能低下、さらには、造血幹細胞の機能低下に関わる骨髄ニッチの鍵分子を同定できれば、機能の低下した造血幹細胞の再活性化や、個体生命機能の維持を目指した造血幹細胞の機能増強の標的分子として有用である。これらのシーズをもとに、その機能を操作しうる低分子化合物のスクリーニングなど、さらに研究を発展させることが可能となる。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Tara S, Isshiki Y, Nakajima-Takagi Y, Oshima M, Aoyama K, Tanaka T, Shinoda D, Koide S, Saraya A, Miyagi S, Manabe I, Matsui H, Koseki H, Bardwell VJ, Iwama A. *Bcor* insufficiency promotes initiation and progression of myelodysplastic syndrome. *Blood* 132(23):2470-2483, 2018.
- Sashida G, Harada H, Matsui H, Oshima M, Yui M, Harada Y, Tanaka S, Mochizuki-Kashio M, Wang C, Saraya A, Muto T, Inaba T, Koseki H, Huang G, Kitamura T, and Iwama A. *Ezh2* loss promotes development of myelodysplastic syndrome but attenuates its predisposition to leukemic transformation. *Nat Commun* 5:4177, 2014.

【研究期間と研究経費】

令和元年度—令和5年度
153,800千円

【ホームページ等】

<http://www.ims.u-tokyo.ac.jp/molmed/>
03aiwama@ims.u-tokyo.ac.jp